Aus dem Physiologisch-Chemischen Institut
der Universität des Saarlandes in Homburg (Saar)
Direktor: Prof. Dr. med., Dr. phil. R. Ammon

Das Verhalten der Fettgewebslipase bei der durch Goldthioglucose erzeugten Fettsucht

INAUGURALDISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde der
Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes

vorgelegt von
Klaus Kutz

1969

Dekan: Professor Dr. med. H. Witter
Referent: Prof. Dr. med., Dr. phil. R. Ammon

Aus dem Physiologisch-Chemischen Institut
der Universität des Saarlandes in Homburg (Saar)
Direktor: Prof. Dr. med., Dr. phil. R. Ammon

Das Verhalten der Fettgewebslipase bei der durch Goldthioglucose erzeugten Fettsucht

INAUGURALDISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde der
Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes

vorgelegt von
Klaus Kutz

Dekan: Professor Dr. med. H. Witter
Referent: Prof. Dr. med., Dr. phil. R. Ammon

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die mündliche Promotionsprüfung wurde am 6. Februar 1969 abgelegt.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Einführung in den Problemkreis	- 1-
B. Experimenteller Teil	- 5-
1. Aufbau und Entwicklung des Experimentes	- 5-
1.1. Fragestellung	- 5-
1.2. Versuchstiere	- 5-
1.3. Testsubstanz	- 6-
1.4. Versuchsanordnung	- 7-
1.5. Glycerinfreisetzung	- 8-
1.6. Glycerinbestimmung	- 9-
C. Auswertung	-11-
1. Nachweis der Zufallsauswahl	-11-
2. Vergleichbarkeit zwischen auf Lipaseaktivität hin untersuchten und nicht untersuchten Tieren	-13-
3. Untersuchung der Gewichte unter Einfluß der Goldthioglucose	-13-
3.1. Kontrollgruppe	-13-
3.2. Experimentalgruppe	-15-
3.2.1. Nach FRIEDMAN	-15-
3.2.2. Nach der punktbiserialen Korrelation	-15-
4. Untersuchung der Lipaseaktivität unter dem Einfluß der Goldthioglucose	-18-
4.1. Der MAN-WITHNEY-U-Test	-18-
4.2. Korrelation zwischen dem Merkmal "Lipaseaktivitätsunterschied" und dem Merkmal "GTG-gespritzt"	-19-
4.2.1. Punktbiseriale Korrelation	-19-
4.2.2. Der Phi-Koeffizient von YULE	-2o-

Seite

4.3. Untersuchung des Lipaseaktivitätsverlaufes beider Gruppen -21-

5. Zusammenhang zwischen Lipaseaktivitätsverlauf und Gewicht -21-

D. Diskussion -23-

E. Zusammenfassung -26-

F. Anlage -28-

G. Literaturverzeichnis -41-

A. Einführung in den Problemkreis

Für die Therapie der chronischen Arthritiden, besonders für die primär chronische Polyarthritis, hat sich seit FORESTIER (1927) (1) die Goldthioglucose eingebürgert, die im Jahre 1916 von SCHOELLER und ALLARDT synthetisiert wurde (2). Es hat sich gezeigt, daß nur Verbindungen, in denen das Au über ein S-Atom mit der Trägersubstanz (Glucose, Malonsäure) verbunden ist, beim Menschen eine therapeutische Wirkung entfalten, nicht aber eine anorganische Verbindung, wie $AuCl_3$. Den Wirkungsmechanismus der Goldtherapie bei den chronischen Arthritiden vermutet man in einer unspezifischen Stimulation des RES.

Es hat sich als notwendig erwiesen, daß bei der Anwendung der Goldthioglucose eine Kontrolle des Urins, des Blutbildes und der Blutgerinnungszeit erfolgen muß, denn es werden nicht nur Albuminurien, Hämaturien, Pruritiden, Urticarien, Agranulozytosen, sondern auch psychische Veränderungen im Sinne von Depressionen und das Entstehen einer Fettsucht beobachtet. Alle diese Nebenwirkungen gehen nach Absetzung der Goldtherapie wieder zurück (3).

Die fettsuchtproduzierende Wirkung der Goldthioglucose steht nun seit vielen Jahren im Mittelpunkt des Interesses.

Als geeignete Versuchstiere erwiesen sich Mäuse, denn im Vergleich zu Ratten ist bei ihnen der Spielraum zwischen fettsuchterzeugender und tödlicher Dosis sehr groß, während

bei Ratten oft keine Fettsucht zu erzeugen ist, weil die Tiere bei entsprechender Dosierung schon nach einigen Tagen eingehen (4), (5). Auch bei Mäusen wird eine unterschiedliche Ansprechbarkeit auf Goldthioglucose je nach Rasse, Alter und Geschlecht gefunden (6).

Die Goldthioglucose wird nach intramuskulärer oder intraperitonealer Injektion schnell resorbiert, erreicht nach 3o'- 6o'ihren höchsten Blutspiegel und lagert sich in den einzelnen Organen in unterschiedlichem Maße ab. Den höchsten Goldgehalt findet man anfangs in den Nieren und Nebennieren (7), (8). Dort werden typische Schwermetallschäden verursacht, die sich in Nekrose der Glomerula und Tubuli äußern (4), (6). Nach kurzer Zeit fällt die Goldthioglucosekonzentration in diesen Organen steil ab. Gleichzeitig steigt der Goldgehalt der Leber und Milz langsam an (7), (8). Im Reticuloendothelialen System der Leber kann man ein goldhaltiges Ferment nachweisen (9). Außerdem nimmt die Leber an Größe zu, was auf eine Verfettung zurückzuführen ist (9), (1o), (11), (12). Im Gehirn bleibt die Goldthioglucosekonzentration lange Zeit konstant. Hier werden charakteristische Schäden verursacht, die hauptsächlich das Gebiet des Hypothalamus betreffen: Den Nucleus ventro - medialis, den Nucleus lateralis, den Nucleus supraopticus und den Nucleus arcuatus (13), (14), (15), (16).

Auffallend ist, daß diese Schäden nur von der Goldthioglucose, nicht aber von Goldthiomalat (14) und auch nicht von Natriumthioglucose hervorgerufen werden (17), (18). Eine Injektion von Natriumthioglucose, die einer Goldthioglucoseinjektion vorangeht, vermindert sogar das Ausmaß der Schäden ebenso wie eine Dimercaprolinjektion, die nach einer Goldthioglucoseinjektion folgt (17), (4).

Die auffallendsten Veränderungen nach einer Goldthioglucoseinjektion betreffen das Nahrungsbedürfnis und das Körpergewicht der Versuchstiere. Durch Zerstörung des Sättigungszentrums im nucleus ventromedialis können die Tiere ihr Nahrungsbedürfnis nicht mehr steuern (13), (19). Die Nahrungsaufnahme ist um 100% gesteigert. Dabei steigt der Sauerstoffverbrauch an und die körperliche Aktivität der Mäuse bleibt erhalten. Anders ist es bei genetischer und hyperglykämischer Fettsucht. Hier fällt eine geringe Hyperphagie, ein herabgesetzter Sauerstoffverbrauch und Bewegungs- und Antriebsarmut auf (20). Die Gewichtszunahme bei der experimentellen Fettsucht durch Goldthioglucose ist durch eine starke Vermehrung des Fettgewebes verursacht (10), (21), (22), (5), (17), die auf einen signifikanten Anstieg der Fetteinlagerung und nicht auf einen vermehrten Wassergehalt des Gewebes zurückzuführen ist (23), (15). Weiterhin bemerkenswert sind Veränderungen

im Fettstoffwechsel. Sie sind jedoch zum Teil andersartig als die Veränderungen bei hyperglykämischen Mäusen, denn bei diesen ist der Fettstoffwechsel insgesamt erniedrigt, während er bei mit Goldthioglucose gespritzten Mäusen insgesamt normal ist. Bei den hyperglykämischen Mäusen scheint auch der nicht lipoidhaltige Anteil des Gewebes zuzunehmen, da die Anzahl der Fettzellen vermehrt ist, während die Fetteinlagerungen in den Zellen nicht erhöht sind (24), (25). Beiden Formen der Fettsucht gemeinsam ist die schnellere Verwertung von Acetaten im Fettgewebe und die verminderte Fähigkeit zur Mobilisierung freier Fettsäuren (26), (27). In diesem Zusammenhang fand MAYER bei hyperglykämisch fetten Mäusen, daß die Aktivität eines Lipasesystems, das die Freisetzung freier Fettsäuren bewirkt, signifikant herabgesetzt ist (28). Über dieses Lipasesystem wurden bei mit Goldthioglucose gespritzten Mäusen bisher noch keine Untersuchungen angestellt.

B. Experimenteller Teil

1. Aufbau und Entwicklung des Experimentes:

1.1. Fragestellung:

Diese Arbeit soll sich mit den Auswirkungen der Goldthioglucose beschäftigen. Von besonderem Interesse ist dabei das Verhalten der Fettgewebslipase. Es soll keine bereits bestehende Hypothese kritisch betrachtet werden, sondern vielmehr allgemeine Mechanismen im Zusammenhang mit der Goldthioglucose aufgedeckt werden.

1.2. Versuchstiere:

Bereits bestehende Arbeiten lassen es zweckmäßig erscheinen, das Experiment an Mäusen durchzuführen. In verschiedenen Versuchen hat sich die Rasse C3-H bewährt.*

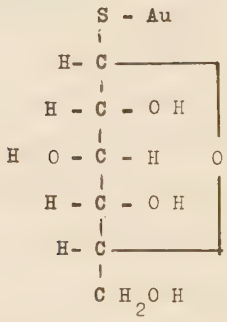
36 weibliche Versuchstiere dieser Rasse wurden im Alter von 8 - 1o Wochen erworben und zunächst 6 Monate in bezug auf ihr Gewicht beobachtet. Als Nahrung dienten Presslinge und Wasser, beides unbeschränkt.

* Die Tiere wurden aus Dänemark bezogen.

1.3. Testsubstanz:*

Physikalische und chemische Eigenschaften der Goldthioglucose:

I. Struktur:



II. Molekulargewicht: 392,22

III. Chemische Zusammensetzung:

1. Gold:	5o,25 %
2. Schwefel:	8,17 %
3. Kohlenstoff:	18,36 %
4. Sauerstoff:	2o,4o %
5. Wasserstoff:	2,83 %

IV. Physikalische Eigenschaften:

1. hell gelbes Pulver $\alpha_D = + 7o,5$
2. pH: 6,2
3. Löslichkeit:
   a. wasserlöslich
   b. in organischen Lösungsmitteln schwer- bis unlöslich,

* Der Chem.-Pharmazeut. Fabrik BYK-GULDEN, Lomberg Gesellschaft mbH, Konstanz, bin ich für die Überlassung des Präparates zu großem Dank verpflichtet.

1.4. Versuchsandordnung:

Unter der Annahme, daß die Versuchstiere nach einem halben Jahr ausgewachsen sind, was dadurch bestätigt wird, daß keine Gewichtszunahme mehr zu beobachten war, werden 24 von 36 durch Zufall ausgewählte Versuchstiere nach diesem Zeitraum mit Goldthioglucose gespritzt (Tab. 1; Abb. 1). Die gespritzten Tiere werden 1-24, die ungespritzten von O - Z numeriert. Nach Erfahrungen anderer Autoren erfolgt die Goldthioglucosegabe intraperitoneal in einer öligen Lösung (5 g GTG / 100 ml Sesamöl). Die Einzeldosis betrug o,8 mg GTG / KG Körpergewicht. Um die Sterbequote herabzusetzen wurde die Dosis unterhalb der in der Literatur beschriebenen LD_{50} gehalten.

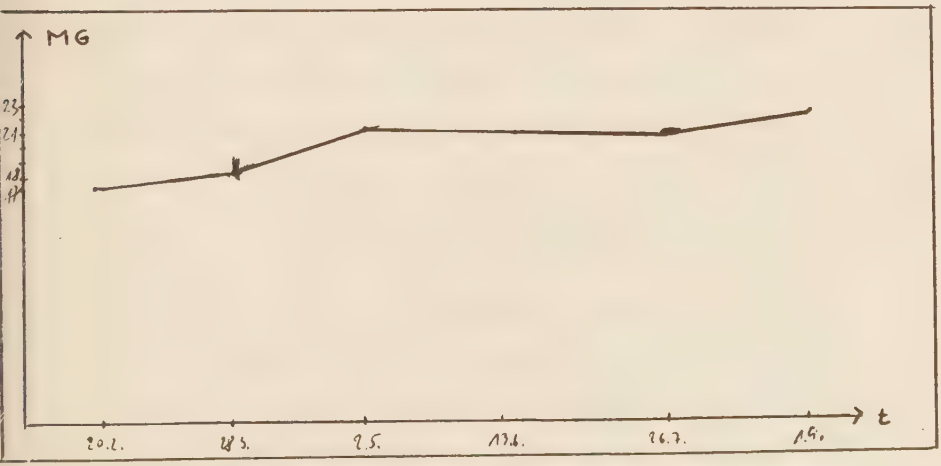


Abb.1: Verlauf des mittleren Gewichtes der Tiere vor dem Spritzen
MG = mittleres Gewicht der Versuchstiere

Vom Zeitpunkt des Spritzens ab, werden in regelmäßigen Abständen Mäuse auf ihre Lipaseaktivität hin untersucht und zu diesem Zwecke geschlachtet, aus der Experimentalgruppe

(gespritzt) alle 6 Tage, aus der Kontrollgruppe (ungespritzt) alle drei Wochen. Gleichzeitig mit dem Schlachten werden die Gewichte beider Gruppen kontrolliert. Es wurden jeweils die Mäuse geschlachtet, die dem mittleren Gewicht und der mittleren Gewichtsänderung ihrer Gruppe am nächsten kamen.

Die Mäuse wurden durch Genickschlag getötet. Zur Lipaseuntersuchung wurden Gewebsproben aus dem Fettgewebe entnommen, in das Uterus und Adnexe eingebettet sind. Gleichzeitig wurde die Maus makroskopisch auf pathologisch anatomische Veränderungen hin untersucht. Die Bestimmung der Lipase erfolgte über das Glycerin, das das Enzym aus dem Fett des Fettgewebes unter den gegebenen Bedingungen freisetzt.

1.5. Glycerinfreisetzung:

Das Gewebestück wird mit der 10-fachen Menge an 0,154 m K Cl - Lösung versetzt und im Homogenisator nach POTTER mit lose eingepaßtem Teflonstempel aufgearbeitet. Zur Bestimmung der Lipaseaktivität dienen die im Homogenat befindlichen Triglyceride als Substrat. Die Lipaseaktivität wird durch die in der Zeiteinheit pro Gramm Fettgewebe freigesetzten Glycerinmengen angegeben. Dazu werden 0,1 ml Fettgewebshomogenat mit 5 mg Rinderalbumin und 0,75 ml eines Phosphatpuffers vom pH = 7,2 versetzt. Nach einer 30'dauernden Inkubation in einem Wasserbad von 37°C wird die Reaktion durch Hinzugabe von 0,15 ml einer 3 m C Cl_3 COOH - Lösung gestoppt. Nach Abzentrifugieren des Eiweißniederschlages bei 4000 U/min wird im Überstand das Glycerin bestimmt. Ein zum Zeitpunkt 0'gestoppter Testansatz dient als Leerwert (29).

1.6. Glycerinbestimmung:

(1) Glycerin + ATP $\xrightarrow{GK}$ L - (-) - Glycerin -1- phosphat + ADP

Als Indikator dient die Reaktion:

(2) L-(-)-Glycerin -1-phosphat + DPN^+ $\xleftrightarrow{GDH}$ Dihydroxyaceton-phosphat + DPNH + H^+

Hierbei wird das L-(-)-Glycerin-1-phosphat durch das DPN-abhängige Enzym GDH zu Dihydroxyacetonphosphat oxydiert, wobei noch DPNH und H^+ entstehen.

Das Gleichgewicht dieser Reaktion liegt weit auf der linken Seite. Aus diesem Grunde arbeitet man unter Anwesenheit eines Hydrazinpuffers vom pH = 9,8. Dabei wird das gebildete Dihydroxyaceton von dem im Überschuß vorliegenden Hydrazin sofort abgefangen.

Dieser Hydrazinpuffer besteht aus 2o,8 g Hydrazinhydrat, 1,5 g Glycin und o,2 ml einer Mg Cl_2-Lösung. Die Lösung wird mit aqua bidest. und einigen Tropfen 1o n KOH auf ein pH von 9,8 eingestellt und mit aqua bidest. auf 1oo ml aufgefüllt.

Das ATP liegt in einer wässrigen o,o5 m Lösung,

das DPN liegt in einer wässrigen o,o2 m ß-DPN-Lösung,

das GDH in einer 7 mg Protein/ml enthaltenden 2 m $(NH_4)_2SO_4$-Suspension

und

das GK in einer 1 mg Protein/ml enthaltenden 2 m $(NH_4)_2SO_4$-Suspension vor.

In eine Schmalküvette von 1 cm Schichtdicke werden

1,4 ml Hydrazinpuffer

0,02 ml GDH-Suspension

0,05 ml ATP-Lösung

0,05 ml DPN-Lösung

0,5 ml enteiweißte Probe

pipettiert und im EPPENDORF-Photometer bei einer Meßstrahlung von λ = 366 mμ die Extinktion E_1 gegen Luft bestimmt. Nun werden 0,015 ml Glycerokinase (GK) - Suspension hinzugegeben und die Reaktion in Gang gesetzt. Anschließend wird die Extinktion E_2 gegen Luft abgelesen und die Differenz

$$\Delta E = E_2 - E_1$$

bestimmt.

Aus den Gleichungen (1) und (2) folgen:

1 Mol Glycerin $\hat{=}$ 1 Mol DPNH

Der Extinktionskoeffizient von DPNH bei λ = 366 mμ ist

$$\varepsilon = 3{,}3 \ (\text{cm}^2 \ / \ \mu \text{Mol}).$$

Es gilt weiter:

(3) $$\frac{\Delta E \cdot V}{\varepsilon \cdot d} = \mu \text{Mol Substanz/Testansatz}$$

(V = Testvolumen in ml; d = Schichtdicke in cm;

Testansatz = 0,5 ml enteiweißte Probe)

(4) $0{,}303 \cdot \Delta E = \mu$ Mol Glycerin / ml enteiweißte Probe

Der Faktor k = 0,303 wird in der Auswertung unberücksichtigt gelassen. Dadurch wird das Verfahren ökonomischer; die Ergebnisse sind gleichgut interpretierbar, da es nicht auf absolute, sondern nur auf relative Werte ankommt

[Bo] Lilla D. G.

C. Auswertung:

Die aus dem Experiment erhaltenen Meßwerte werden mit Hilfe statistischer Prüfverfahren ausgewertet und die Ergebnisse auf ihre Bedeutung hin untersucht. Mitunter wurde eine Untersuchung mit mehreren Tests vorgenommen, um dadurch die Testrisiken annähernd auszugleichen.

Auf Grund folgender Erwägungen von LIENERT wurde für alle Untersuchungen ein niedriges Signifikanzniveau p = o,o5 gewählt:

" Die niedrigste Signifikanzstufe p = o,o5 ist im biologischen Bereich dann angebracht,

a) wenn eine allgemein anerkannte Hypothese für einen Spezialfall nachgewiesen werden soll;

b) wenn sich H_1 in den Rahmen einer anerkannten Theorie einfügt;

c) wenn durch die Annahme von H_1 weitere Untersuchungen in dieser Frage angeregt werden sollen;

d) wenn H_1 nur von geringer theoretischer oder praktischer Bedeutung ist".

(H_o = Nullhypothese; H_1 = Alternativhypothese)

(31) LIENERT, G.A.

In meinem Fall scheint mir der Punkt c) ausschlaggebend.

1. Nachweis der Zufallsauswahl:

Zur Bestätigung dessen, daß durch die Zufallsauswahl nur Versuchstiere erfaßt wurden, die im Bezug auf ihr Gewicht zur gleichen Population gehören wie die Gesamtheit aller Versuchstiere (V_t), wurde der t-Test für unabhängige

Stichproben und ungleichen Stichprobenumfang zwischen den Gewichten der Experimental- und der Kontrollgruppe durchgeführt (s. Tab. 2 u. 3).

Die Prüfgröße t ergibt sich aus der Formel:

$$(5) \qquad t = \frac{M_1 - M_2}{\left\{ \frac{\sum x_1^2 + \sum x_2^2}{N_1 + N_2 - 2} \cdot \frac{N_1 + N_2}{N_1 \cdot N_2} \right\}^{\frac{1}{2}}}$$

In dieser Formel bedeuten:

M_1 = Mittelwert der Experimentalgruppe im Bezug auf das Gewicht,

M_2 = Mittelwert der Kontrollgruppe im Bezug auf das Gewicht,

x_1 = Abweichung des einzelnen Versuchstieres von M_1,

x_2 = Abweichung des einzelnen Versuchstieres von M_2,

N_1 = Umfang der Experimentalgruppe,

N_2 = Umfang der Kontrollgruppe

$$\underline{t = 1{,}2998}$$

Der t - Wert ist nicht signifikant.

Damit ist in diesem Falle die Methode der Zufallsauswahl bestätigt.

Diese Voruntersuchung beschränkt sich nur auf das Gewicht, einmal aus technischen Gründen, da die Versuchstiere zur Untersuchung der Lipaseaktivität geschlachtet werden müssen und damit für die spätere Untersuchung ausfallen. Außerdem kann man aus früheren Untersuchungen (28)(MAYER, J.)auf einen Zusammenhang zwischen Gewicht und Lipaseaktivität

schließen, zumindest soweit, daß man bei Mäusen mit nicht signifikant verschiedenen Gewichten auch Lipaseaktivitäten von annähernd gleichem Niveau annehmen kann.

Aus den eben erwähnten technischen Gründen werden auch im Laufe der Hauptuntersuchung nicht alle Tiere in Bezug auf ihre Lipaseaktivität hin untersucht. Für die Gewichtsuntersuchungen kommen nur die Tiere in Frage, die nicht auch auf Lipaseaktivität hin untersucht werden.

2. Vergleichbarkeit zwischen auf Lipaseaktivität hin untersuchten und nicht untersuchten Tieren:

Um trotzdem zusammenhängende Aussagen machen zu können, wird mit demselben t - Test untersucht, ob Unterschiede zwischen den geschlachteten und ungeschlachteten Tieren in Bezug auf ihr Gewicht bestehen (s. Tab. 4).
Nach Formel (5) ergibt sich ein t - Wert von

$$t = 1{,}327,$$

der sich als nicht signifikant erweist. Die auf Lipaseaktivität hin untersuchten Mäusen sind also repräsentativ für alle Versuchstiere.

3. Untersuchung der Gewichte unter Einfluß der Goldthioglucose:

3.1. Kontrollgruppe:

Um Aussagen darüber zu machen, ob sich das Gewicht unter Einfluß der Goldthioglucose ändert, muß zum Vergleich der Gewichtsverlauf der Kontrollgruppe vom Zeitpunkt des Spritzens ab untersucht werden (s. Tab. 5 u. 6).

Das Signifikanzniveau wurde in diesem Fall ausnahmsweise

erhöht, nämlich auf p = o,o1. Diese Maßnahme ist nach LIENERT dadurch zu rechtfertigen, daß der Alternativhypothese H_1 besonders große Bedeutung beizumessen ist. Ergibt sich nämlich schon in der Kontrollgruppe eine signifikante Gewichtserhöhung, so kann nicht ohne weiteres ein Vergleich mit der Experimentalgruppe vorgenommen werden.

Der angemessene statistische Test ist die Rangvarianzanalyse nach FRIEDMAN. Damit läßt sich eine Stichprobe von n Gliedern (Anzahl der Versuchstiere) unter k Bedingungen (Zeitabständen) untersuchen, ohne daß individuelle Unterschiede einen ungemäßen Einfluß erhalten.

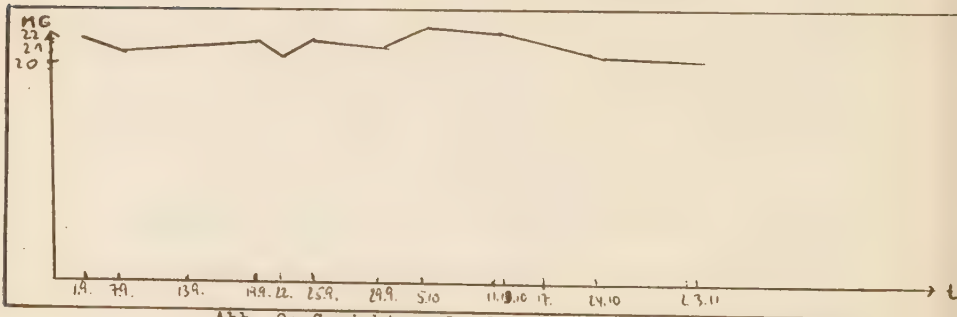


Abb. 2: Gewichtsverlauf der ungeschlachteten Tiere der Kontrollgruppe

MG = mittleres Gewicht der Tiere

Die Prüfgröße χ^2 ergibt sich aus der Formel

(6)
$$\chi^2 = \frac{12}{N.k.(k+1)} \cdot \sum_{j=1}^{k} T_j^2 - 3\,N\,.\,(k+1)$$

In dieser Formel bedeuten:

N = Anzahl der Versuchstiere,

k = Anzahl der Untersuchungszeiten,

T_j = Rangsumme zu irgendeinem Zeitpunkt

$$\chi^2 = 41{,}30$$

Ergebnis: Die Gewichtsänderung der Kontrollgruppe in dem festgesetzten Zeitraum ist nicht signifikant. Die Tiere halten ihr Gewicht bei.

3.2. Experimentalgruppe:

3.2.1. Nach FRIEDMAN

Als nächster Schritt wird der Gewichtsverlauf der Experimentalgruppe nach derselben Methode untersucht (s. Tab. 7 u. 8).

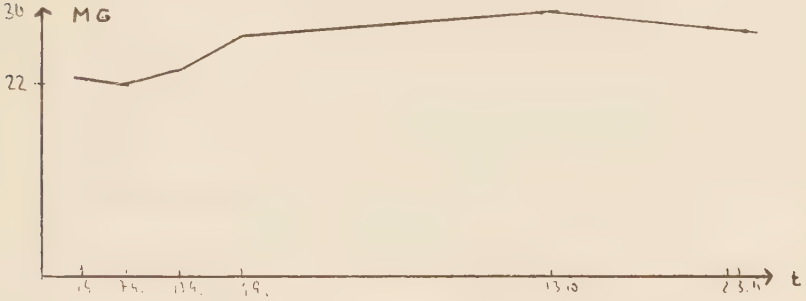


Abb. 3: Gewichtsverlauf der ungeschlachteten Tiere der Experimentalgruppe

MG = mittleres Gewicht

Aus der Formel (6) ergibt sich ein

$$\chi^2 = 93{,}82$$

Die Experimentalgruppe zeigt eine signifikante Gewichtszunahme

3.2.2. Nach der punktbiserialen Korrelation

Eine weitere Möglichkeit, Einflüsse der Goldthioglucose auf das Gewicht zu untersuchen, ist, die Merkmale "Gewicht" einerseits und "mit Goldthioglucose gespritzt" andererseits miteinander zu korrelieren. Da das Merkmal "Gewicht" in verschieden starker Ausprägung vorliegt und in mehrere Klassen aufgeteilt werden kann, während das Merkmal "mit Goldthioglucose gespritzt" sich

alternativ verteilt, d.h. entweder nicht vorhanden ist oder vorhanden ist, und außerdem eine echte Dichotomie besteht (die beiden Alternativen schließen sich aus) bietet sich die punktbiseriale Korrelation als Methode an (s. Tab. 9 u. 1o).

Es gilt die Formel:

$$(7) \quad r_{bis} = \frac{M_p - M_q}{s_{tot}} (pq)^{\frac{1}{2}} \quad \text{(wobei } p + q = 1\text{)}$$

Dazu müssen das Arithmetische Mittel (M)

$$(8) \quad M = A + \frac{\Sigma(f \cdot x') \cdot i}{N}$$

und die Standardabweichung (s)

$$(9) \quad s_{tot} = i \left\{ \frac{\Sigma(f \cdot x'^2)}{N} - \left\{ \frac{\Sigma(f \cdot x')}{N} \right\}^2 \right\}^{\frac{1}{2}}$$

bestimmt werden.

In diesen Formeln bedeuten:

p = Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des Merkmals GTG-gespritzt,

q = 1 - p

M_p = Mittlere Gewichtsänderung der Experimentalgruppe

M_q = Mittlere Gewichtsänderung der Kontrollgruppe

A = Mittelwert der Klasse mit der größten Häufigkeit des Merkmals

i = Umfang dieser Klassen

x' = Klassenabweichung von der Klasse der größten Häufigkeit

f = Häufigkeit des Auftretens eines Merkmals

N = Gesamtzahl der gespritzten und ungespritzten Tiere

Nach den Formeln (7,8,9) ergibt sich:

$$r_{bis} = .61$$

Es schließt sich ein t-Test für Korrelationskoeffizienten an.

(10) $$t = r \cdot \left(\frac{N-2}{1-r^2} \right)^{\frac{1}{2}}$$

$$t = 4{,}53$$

Es ergibt sich ein Korrelationskoeffizient von $r_{bis} = .61$, der sich nach dem t-Test für Korrelationskoeffizienten als signifikant erweist.

Das bedeutet: Zwischen dem Auftreten hoher Gewichte und dem Merkmal "Goldthioglucose-gespritzt" besteht eine signifikant hohe Korrelation. Damit wird das Ergebnis der FRIEDMAN Rangvarianzanalyse bestätigt.

4. Untersuchung der Lipaseaktivität unter dem Einfluß der Goldthioglucose:

Die Lipaseaktivität wurde nach LÖFFLER (s. Versuchsanordnung) bestimmt (s. Tab. 11).

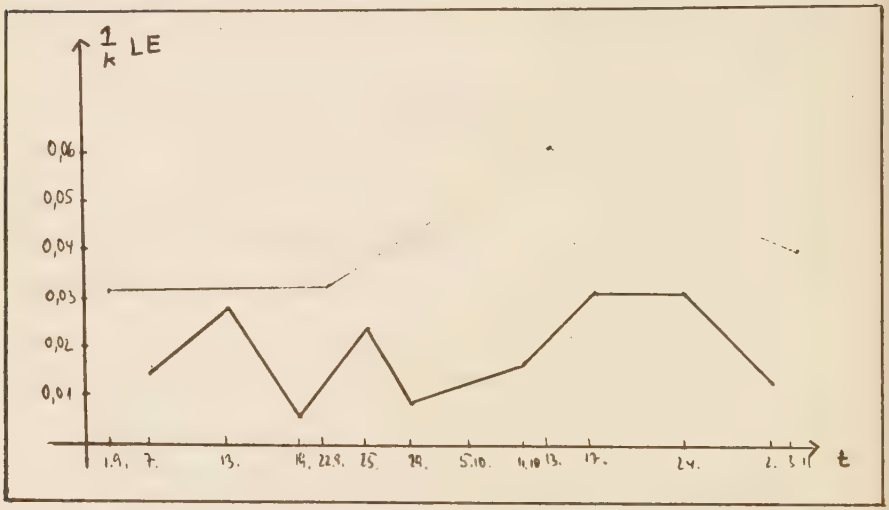


Abb. 4: Lipaseaktivitätsverlauf der Kontroll- und Experimentalgruppe.

Um Meßunggenauigkeiten weitgehend zu kompensieren wird von sechs Meßwerten der Median bestimmt und dieser als wahrer Wert angenommen. Die Wahl des Median ist insofern der Wahl des arithmetischen Mittels vorzuziehen, als damit extremen Werten in beiden Richtungen wenig Gewicht beigemessen wird.

Auswertung der Lipaseaktivitätsunterschiede

4.1. Der MANN-WHITNEY-U-TEST

Zum Vergleich der Kontrollgruppe mit der Experimentalgruppe hinsichtlich ihrer Lipaseaktivitätsmittelwerte würde sich wie bei

Untersuchung der Gewichte ebenfalls der t-Test anbieten. Da jedoch dem t-Test eine hypothetische Verteilung zugrunde liegt, deren Schätzfehler bei kleinem Stichprobenumfang immer größer wird, empfiehlt es sich eher, ein nicht parametrisches Verfahren zu wählen, z.B. den MANN-WHITNEY-U-Test (s. Tab. 12).

Die Prüfgröße U bestimmt sich aus der Formel

$$(11) \qquad U = N_1 N_2 + \frac{N_1 (N_1+1)}{2} - T_1$$

In dieser Formel bedeuten

N_1 = Umfang der kleineren Stichprobe

N_2 = Umfang der größeren Stichprobe

T_1 = kleinere Rangsumme

Es ergibt sich ein signifikanter U - Wert

$$\underline{U = 0}$$

Die Lipaseaktivitäten sind also in der Experimentalgruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe.

4.2. Korrelation zwischen dem Merkmal "Lipaseaktivitätsunterschied" und dem Merkmal "GTG-gespritzt"

4.2.1. Punktbiseriale Korrelation

Mit Hilfe der punktbiserialen Korrelation wurde der Zusammenhang zwischen dem Merkmal "Lipaseaktivitätsunterschied" einerseits und dem Merkmal "GTG-gespritzt" andererseits untersucht (s. Tab. 13).

Diesmal ist: M_p = Mittlere Lipaseaktivität der Experimentalgruppe

M_q = Mittlere Lipaseaktivität der Kontrollgruppe

N = Gesamtzahl der auf Lipaseaktivität untersuchten Tiere (=14).

Nach den Formeln (7,8,9) ergibt sich ein Korrelationskoeffizient:

$$r_{bis} = -.75$$

Er erweist sich nach dem t-Test für Korrelationskoeffizienten (Formel 1o) als signifikant (t = 3,96).

4.2.2. Der Phi-Koeffizient von YULE:

Der Phi-Koeffizient berechnet sich aus der Formel:

(12) $$r_{Phi} = \left(\frac{b.c - a.d}{(a+b)(b+d)(c+d)(a+c)} \right) \frac{1}{2}$$

Die Buchstaben a,b,c,d sind Feldbezeichnungen (s.Tab. 14).

Der Korrelationskoeffizient

$$r_{Phi} = -.63$$

ist nach dem t-Test für Korrelationskoeffizienten signifikant (t = 2,8).

Dieses auf zwei Arten gewonnene Ergebnis bestätigt, daß die Lipaseaktivität der Experimentalgruppe signifikant niedriger ist als die der Kontrollgruppe.

4.3. Untersuchung des Lipaseaktivitätsverlaufes beider Gruppen:

Um außerdem den Verlauf der Lipaseaktivität zu untersuchen, wurden die beiden Gruppen in vier Zeitabständen nach FRIEDMAN untersucht. Innerhalb der Experimentalgruppe wurde zu der im Test definierten Zeitspanne mehrere Lipasebestimmungen gemacht, die zu einem Mittelwert zusammengefaßt wurden (s. Tab. 15, 16).

Aus Formel (6) ergibt sich ein

$$\chi^2 = 4{,}95$$

Die Prüfgröße χ^2 weist darauf hin, daß sich während der Dauer des Versuchs insgesamt keine Verlaufstendenz hinsichtlich der Lipaseaktivität aufzeigen läßt.
Da sich der Gesamtverlauf zusammensetzt aus dem Verlauf der Kontrollgruppe und dem der Experimentalgruppe und außerdem der Verlauf der Kontrollgruppe als konstant vorausgesetzt wird, könnte der konstante Gesamtverlauf vielleicht darauf hinweisen, daß auch der Verlauf der Experimentalgruppe konstant ist. Diese Vermutung ist jedoch keineswegs statistisch belegt, wird jedoch auch durch Abb. 4 nahegelegt.

5. Zusammenhang zwischen Lipaseaktivitätsverlauf und Gewicht:

Der Zusammenhang zwischen Lipaseaktivitätsverlauf und Gewicht kann mit Hilfe der SPEARMANschen Rangkorrelation aufgewiesen werden (s. Tab. 17).

Die Rangkorrelation errechnet sich aus der Formel:

(13)
$$r_s = 1 - \frac{\Sigma\, 6\, d^2}{N\,(N^2-1)}$$

Erläuterung zu Tabelle 17 und Formel 13 :

N = Anzahl der auf Lipaseaktivität untersuchten Tiere (14)

x = Gewicht zum Zeitpunkt des Schlachtens

y = Lipaseaktivität

Rx= Rang des Gewichtes

Ry= Rang der Lipaseaktivität

$d_{(Rx-Ry(}$ = Differenz der Ränge

$r_s = -.52$

Der t-Test für Korrelationskoeffizienten (Formel 1o) läßt nicht auf Signifikanz schließen.

Dies ist daraus zu erklären, daß - wie aus Tabelle 9, 11 und Abb. 3,4 ersichtlich - das Gewicht dauernd zunimmt (was durch die Gewichtsuntersuchungen nach dem t-Test und nach FRIEDMAN bestätigt ist) während die Lipaseaktivität nur einmal um einen bestimmten Betrag herabgesetzt ist worauf auch der negative Korrelationskoeffizient hinweist (31, 32, 33).

D. Diskussion:

Frühere Untersuchungen über einen Gewichtsanstieg unter dem Einfluß der Goldthioglucose (6, 7, 8, 9, 1o, 11, 12, 13, 14, 15, u.a.) wurden auch bei Mäusen der Rasse C_3H bestätigt. Parallel zu dem Gewichtsanstieg ließ sich ein Absinken der Lipaseaktivität im Fettgewebe feststellen. Beide Beobachtungen können mit denen von MAYER verglichen werden, der bei hyperglykämisch fetten Mäusen ebenfalls ein Abfallen der Lipaseaktivität beschrieb (28).

Während sich die Gewichte jedoch ständig erhöhten, fiel die Lipaseaktivität nur zu Beginn des Versuchs merklich ab, blieb aber dann während der ganzen Versuchsdauer konstant. Zum anderen wurde beobachtet, daß bei den ungespritzten Mäusen die Lipaseaktivität auf dem höheren Niveau bestehen blieb.

Diese Tatsachen können folgendermaßen interpretiert werden: Die Aktivität des lipolytischen Lipasesystems wird unter dem Einfluß der Goldthioglucose herabgesetzt. Das bestehende Gleichgewicht zwischen Lipogenese und Lipolyse (34) ist damit zugunsten der Lipogenese verschoben. Die ständig wachsende Fettzunahme kommt also infolge eines dauernd erniedrigten Niveaus des lipolytischen Lipasesystems zustande.

Durch die herabgesetzte Lipolyse stehen dem Organismus vermindert freie Fettsäuren und Glycerin zur Verfügung, während umgekehrt der Einbau freier Fettsäuren und Acetat in die Fettzelle unter Goldthioglucose verstärkt wird (26).

Wenn man nun ein übergeordnetes Zentrum annimmt, das den Blutspiegel an Glycerin und freien Fettsäuren registriert, dann bewirkt der durch die gehemmte Lipolyse erniedrigte Blutspiegel eine verstärkte Impulsaussendung dieses Zentrums. Um den Mangel zu beheben, stehen dem Organismus nun zwei Möglichkeiten zur Verfügung:

1. Verstärkte Lipolyse,
2. erhöhte Nahrungsaufnahme.

Da die erste Möglichkeit durch die durch Goldthioglucose verursachte Hemmung der Lipolyse versperrt ist, kann der Blutspiegel nur durch erhöhte Nahrungsaufnahme normalisiert werden. Durch das verschobene Gleichgewicht zwischen Lipogenese und Lipolyse - wie oben beschrieben - wird der Blutspiegel an Glycerin und freien Fettsäuren dauernd herabgesetzt.

Wie LYNN u. Mitarb., RIZACK, BJÖRNTORP u. Mitarb., VAUGHAN u. Mitarb., LÖFFLER u. Mitarb. und HOLLENBERG u. Mitarb. (34) beschrieben haben, ist die Lipaseaktivität von Hormonen beeinflußt. Bekanntlich hat das vegetative Zentrum seinen Sitz im Hypothalamus. Man könnte also annehmen, daß es sich bei den von PERRY, LIEBELT und MARSHALL u. Mitarb. (14), (15), (16) gefundenen Zerstörungen des Hypothalamus durch Goldthioglucose um vegetative Zentren handelt, die über die Hypophyse Einfluß auf das Lipasesystem nehmen und das verschobene Gleichgewicht bewirken.

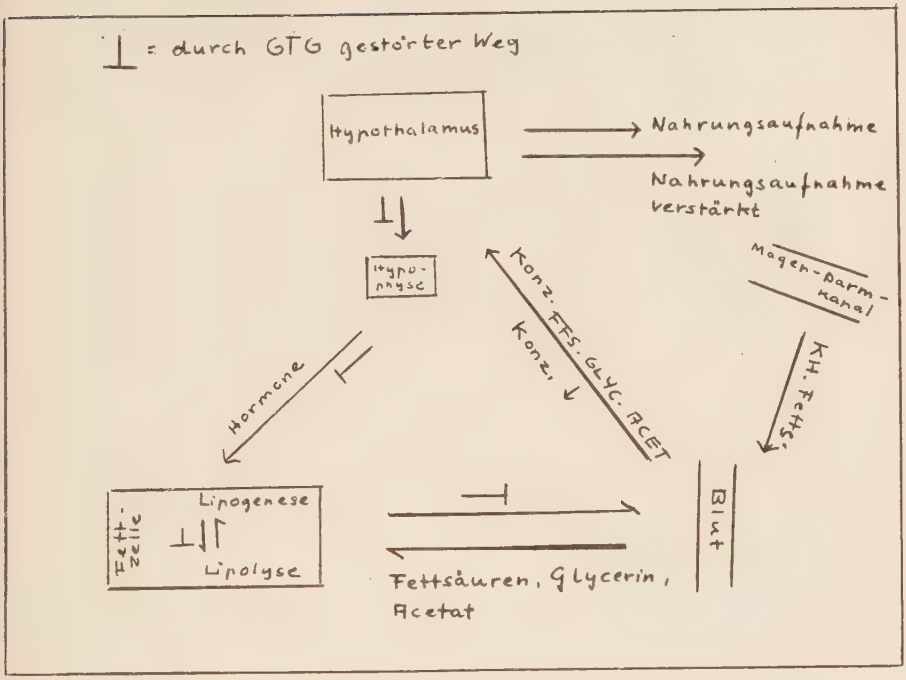


Abb. 5: Hypothetischer Wirkungsmechanismus der Gold-thioglucose

Erläuterung: siehe Text

E. Zusammenfassung

Es wurden der Gewichtsverlauf und das Verhalten der Lipaseaktivität bei Mäusen unter dem Einfluß der Goldthioglucose untersucht.

Von 36 weiblichen Mäusen der Rasse C3-H wurden 24 durch Zufallsauswahl ermittelte Tiere mit Goldthioglucose gespritzt. Während eines Verlaufes von 9 Wochen wurden die Gewichte aller Tiere und die lipolytischen Fettgewebslipaseaktivitäten von 1o gespritzten und 4 ungespritzten Tieren kontrolliert.

Die Lipaseaktivitätsbestimmung erfolgte über die Freisetzung des Glycerins, das in der Zeiteinheit durch das Enzym aus dem Fettgewebe freigesetzt wird. Das Glycerin wurde nach WIELAND bestimmt.

Die Gewichtskontrolle ergab für die gespritzten Tiere einen auf dem 5%-Niveau signifikanten Anstieg.

Auch die Lipaseaktivität der Experimentalgruppe zeigt eine auf dem 5%-Niveau signifikante Änderung: Durch eine einmalige Goldthioglucoseinjektion wird die lipolytische Aktivität des Fettgewebes herabgesetzt. Hierbei ist jedoch keine Verlaufstendenz nachzuweisen. Außerdem steht die herabgesetzte Aktivität in keinem proportionalen Zusammenhang zu der Gewichtszunahme.

Die vorliegende Untersuchung legt im Zusammenhang mit Ergebnissen anderer Autoren die Vermutung nahe, daß die Goldthioglucose vegetative Zentren im Hypothalamus verändert. Damit wird hormonal das Gleichgewicht zwischen Lipogenese und Lipolyse verschoben. Der dadurch herabgesetzte Blutspiegel an Glycerin und freien Fettsäuren, scheint ein

anderes Zentrum zu stimulieren, welches die Impulse für eine erhöhte Nahrungsaufnahme aussendet.

F. Anlage: Tabelle 1: Gewichtsverhältten der Tiere vor dem Spritzen in g.

V_t	2o.2.	28.3.	2.5.	13.6.	26.7.	1.9.
1	14	2o	21	21	22	21
2	15	19	22	23	22	21
3	22	18	24	22	22	23
4	14	17	19	2o	2o	21
5	18	19	21	21	21	2o
6	17	17	19	22	21	23
7	19	19	22	22	21	23
8	17	16	18	2o	22	22
9	17	16	23	24	25	27
1o	18	22	23	25	22	23
11	17	15	22	23	23	23
12	17	2o	22	22	23	22
13	18	16	18	19	19	18
14	16	2o	22	21	22	22
15	2o	2o	24	24	24	25
16	16	2o	24	24	25	24
17	17	19	23	2o	19	2o
18	15	2o	22	21	2o	19
19	18	18	23	23	22	22
2o	15	21	24	22	22	21
21	18	19	22	22	22	24
22	16	22	22	23	24	23
23	19	21	21	21	21	2o
24	17	18	21	19	18	2o
O	19	18	2o	2o	22	23
P	16	16	2o	19	2o	22
Q	14	17	2o	19	19	19
R	17	2o	21	21	2o	22
S	18	19	21	21	21	2o
T	18	15	18	19	19	23
U	17	21	21	22	22	23
V	15	21	21	22	23	24
W	19	18	21	22	22	22
X	15	13	18	18	19	18
Y	12	15	17	16	16	16
Z	16	16	18	18	19	18
N 36	6o6	[illegible]	758	761	764	837
M.G	[illegible]	[illegible]	21	21	21	23

Tabelle 2: Gewichte zum Zeitpunkt des Spritzens

N_1	21	21	23	21	22	23	23	22	27	23	23	22
	18	22	25	24	2o	19	22	21	24	23	2o	2o
N_2	23	22	19	22	2o	23	23	24	22	18	16	18

N_1 = Experimentalgruppe = 24
N_2 = Kontrollgruppe = 12

Tabelle 3: Zwischenschritte zum t-Test für den Nachweis der Zufallsauswahl

V_t	Gewicht	x_1	x_1^2	V_t	Gewicht	x_2	x_2^2
1	21	1	1	O	23	2	4
2	21	1	1	P	22	1	1
3	23	1	1	Q	19	2	4
4	21	1	1	R	22	1	1
5	22	0	0	S	2o	1	1
6	23	1	1	T	23	2	4
7	23	1	1	U	23	2	4
8	22	0	0	V	24	3	9
9	27	5	25	W	22	1	1
1o	23	1	1	X	18	3	9
11	23	1	1	Y	16	5	25
12	22	0	0	Z	18	3	9
13	18	4	16				
14	22	0	0				
15	25	3	9				
16	24	2	4				
17	2o	2	4				
18	19	3	9				
19	22	0	0				
2o	21	1	1				
21	24	2	4				
22	23	1	1				
23	2o	2	4				
24	2o	2	4				
N_1= 24	529		89	N_2= 12	25o		72
M_1= 22				M_2= 21			

Tabelle 4: Zwischenschritte zum t - Test für die Vergleichbarkeit zwischen auf Lipaseaktivität hin untersuchten und nicht untersuchten Tieren

V_t	Gewicht	x_1	x_1^2	V_t	Gewicht	x_2	x_2^2
O	23	1	1	11	23	2	4
P	22	0	0	12	22	1	1
Q	19	3	9	13	18	3	9
R	22	0	0	14	22	1	1
1	21	1	1	15	25	4	16
2	21	1	1	16	24	3	9
3	23	1	1	17	2o	1	1
4	21	1	1	18	19	2	4
5	22	0	0	19	22	1	1
6	23	1	1	2o	21	0	0
7	23	1	1	21	24	3	9
8	22	0	0	22	23	2	4
9	27	5	25	23	2o	1	1
1o	23	1	1	24	2o	1	1
				S	2o	1	1
				T	23	2	4
				U	23	2	4
				V	24	3	9
				W	22	1	1
				X	18	3	9
				Y	16	5	25
				Z	18	3	9
N_1=14	312		42	N_2=22	467		123
M_1=22				M_2=21			

Tabelle 5: Gewichte der ungeschlachteten Tiere der Kontrollgruppe

V_t	1.9.	7.9.	13.9.	19.9.	22.9.	25.9.	29.9.	5.1o.	11.1o.	13.1o.	17.1o.	24.1o.	2.11.	3.11.
S	2o	23	22	22	22	22	23	22	23	22	22	21	22	21
T	23	21	21	23	21	23	23	23	23	22	22	22	22	21
U	23	21	24	23	23	23	24	24	24	22	22	22	22	22
V	24	24	25	24	23	24	24	24	24	23	23	23	22	23
W	22	21	24	23	23	23	24	24	25	24	24	24	23	23
X	18	17	19	18	17	18	18	19	19	19	18	18	18	18
Y	16	16	17	16	15	16	16	16	16	16	15	15	15	15
Z	18	17	18	19	19	19	19	2o	19	19	18	17	17	17
N=8	164	16o	17o	168	163	168	171	172	173	167	164	162	161	16o
MG	21	2o	21	21	2o	21	21	22	22	21	21	2o	2o	2o

Es ergeben sich also n = 8 Glieder unter
k =14 Bedingungen.

Tabelle 6: Rangzeichen der Gewichte für jedes einzelne Versuchstier

V_t	1.9.	7.9.	13.9.	19.9.	22.9.	25.9.	29.9.	5.1o.	11.1o.	13.1o.	17.1o.	24.1o.	2.11.	3.11.
S	1	13	7,5	7,5	7,5	7,5	13	7,5	13	7,5	7,5	2,5	7,5	2,5
T	11,5	2,5	2,5	11,5	2,5	11,5	11,5	11,5	11,5	6,5	6,5	6,5	6,5	2,5
U	8,5	1	12,5	8,5	8,5	8,5	12,5	12,5	12,5	4	4	4	4	4
V	1o	1o	14	1o	4	1o	1o	1o	1o	4	4	4	1	4
W	2	1	1o,5	5	5	5	1o,5	1o,5	14	1o,5	1o,5	1o,5	5	5
X	6,5	1,5	12,5	6,5	1,5	6,5	6,5	12,5	12,5	12,5	6,5	6,5	6,5	6,5
Y	9,5	9,5	14	9,5	3	9,5	9,5	9,5	9,5	9,5	3	3	3	3
Z	6	2,5	6	1o,5	1o,5	1o,5	1o,5	14	1o,5	1o,5	6	2,5	2,5	2,5
N=8	55	41	79,5	69	42,5	69	84	88	93,5	65	48	39,5	36	3o

Tabelle 7: Gewichte der ungeschlachteten Tiere der Experimentalgruppe

V_t	1.9.	7.9.	13.9.	19.9.	22.9.	25.9	29.9.	5.1o.	11.1o.	13.1o.	17.1o.	24.1o.	2.11.	3.11.
11	23	24	25	3o	31	33	35	37	38	38	38	36	37	36
12	22	24	25	29	29	31	31	33	34	34	34	34	35	33
13	18	18	19	23	23	24	27	26	27	27	27	27	27	27
14	22	22	2o	28	27	3o	3o	33	34	36	34	29	25	26
15	25	23	24	27	27	29	28	3o	3o	29	29	29	3o	29
16	24	24	3o	32	33	35	37	38	4o	4o	39	37	32	33
17	2o	19	22	22	22	22	23	24	24	23	22	21	2o	2o
18	19	19	2o	19	19	18	18	2o	19	2o	2o	19	15	16
19	22	24	3o	35	34	36	38	39	39	38	39	36	36	38
2o	21	18	25	27	26	27	28	28	29	29	27	26	26	26
21	24	25	29	31	3o	31	31	31	31	31	31	29	28	28
22	23	23	27	29	28	29	29	28	29	29	28	27	24	24
23	2o	18	2o	21	19	2o	19	18	19	19	17	17	17	17
24	2o	2o	22	23	23	23	24	25	24	25	24	24	22	2o
N=14	3o3	3o1	338	376	371	388	398	41o	417	418	4o9	391	374	373
MG	22	22	24	27	27	28	28	29	3o	3o	29	28	27	27

Es ergeben sich also n = 14 Glieder
unter k = 14 Bedingungen

Tabelle 8: Rangzeichen der Gewichte für jedes einzelne Versuchstier

V_t	1.9.	7.9.	13.9.	19.9.	22.9.	25.9.	29.9.	5.1o.	11.1o.	13.1o.	17.1o.	24.1o.	2.11.	3.11.
11	1	2	3	4	5	6	7	1o,5	13	13	13	8,5	1o,5	8,5
12	1	2	3	4,5	4,5	6,5	6,5	8,5	11,5	11,5	11,5	11,5	14	8,5
13	1,5	1,5	3	4,5	4,5	6	11	7	11	11	11	11	11	11
14	2,5	2,5	1	7	6	9,5	9,5	11	12,5	14	12,5	8	4	5
15	3	1	2	4	5	9	6	13	13	9	9	9	13	9
16	1,5	1,5	3	4,5	6,5	8	9,5	11	13,5	13,5	12	9,5	4,5	6,5
17	3	1	8	8	8	8	11,5	13,5	13,5	11,5	8	5	3	3
18	7,5	7,5	12,5	7,5	7,5	3,5	3,5	12,5	7,5	12,5	12,5	7,5	1	2
19	1	2	3	5	4	7	1o	13	13	1o	13	7	7	1o
2o	2	1	3	9	5,5	9	11,5	11,5	13,5	13,5	9	5,5	5,5	5,5
21	1	2	5,5	11	7	11	11	11	11	11	11	5,5	3,5	3,5
22	1,5	1,5	5,5	12	8	12	12	8	12	12	8	5,5	3,5	3,5
23	12	5,5	12	14	8,5	12	8,5	5,5	8,5	8,5	2,5	2,5	2,5	2,5
24	2	2	4,5	7	7	7	1o,5	13,5	1o,5	13,5	1o,5	1o,5	4,5	2
N=14	4o,5	33	69	1o2	87	114,5	128	149,5	164	164,5	143,5	1o6,5	87,5	8o,5

Tabelle 9: Gewichte der geschlachteten Tiere

V_t	1.9.	7.9.	13.9.	19.9.	22.9.	25.9.	29.9.	5.1o.	11.1o.	13.1o.	17.1o.	24.1o.	2.11.	3.11.
O	23!	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
P	22	22	21	21	21!	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Q	19	2o	2o	21	2o	21	21	2o	21	2o!	-	-	-	-
R	22	19	22	21	21	22	22	21	22	21	21	19	21	21!
1	21	22!	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	21	24	24!	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	23	24	28	3o!	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	21	21	22	25	26	28!	-	-	-	-	-	-	-	-
5	22	19	19	25	26	3o	31!	-	-	-	-	-	-	-
6	23	23	25	32	31	34	33	34!	-	-	-	-	-	-
7	23	23	27	27	28	29	31	3o	31!	-	-	-	-	-
8	22	22	24	3o	29	32	33	33	33	32	32!	-	-	-
9	27	26	25	33	32	35	36	37	37	36	37	36!	-	-
1o	23	22	23	27	28	29	32	34	34	34	34	34	34!	-

! gibt den Tag an, an dem die Tiere getötet wurden

Tabelle 1o: Gewichtsänderung in Abhängigkeit von Merkmal gespritzt/ungespritzt

G	f_p	f_q	x'_p	$f_p x'_p$	x'_q	$f_q x'_q$	f_p+f_q	$x'_{p\ q}$	$f_{p+q}.x'_{p+q}$	$f_{p+q}(x'_{p+q})^2$
-4bis-3	2	-	-7	-14	-	-	2	-2	-4	8
-2bis-1	-	7	-6	o	o	o	7	-1	-7	7
obis 1	4	5	-5	-2o	1	5	9	o	o	o
2bis 3	1	-	-4	-4	-	-	1	1	1	1
4bis 5	4	-	-3	-12	-	-	4	2	8	16
6bis 7	2	-	-2	- 4	-	-	2	3	6	18
8bis 9	4	-	-1	- 4	-	-	4	4	16	64
1obis11	5	-	o	o	-	-	5	5	25	125
12bis13	1	-	1	1	-	-	1	6	6	36
14.....	1	-	2	2	-	-	1	7	7	49
i = 2	24	12	-	-55		5			58	324

G ist die Gewichtsänderung vom Beginn der Untersuchung bis zum Ende des Versuchs bzw. bis zum Schlachten des Versuchstieres (s.Tab.: 6, 8, 1o)

Tabelle 11: Lipaseaktivitäten

Datum	V_t	0'- Wert	30'- Wert	$\triangle$ = 0'-Wert-30'-Wert
1. 9.	0	o,o415	o,o7o5	o,o29o
7. 9.	1	o,o51o	o,o66o	o,o15o
13. 9.	2	o,o4oo	o,o645	o,o245
19. 9.	3	o,o41o	o,o46o	o,oo5o
22. 9.	P	o,o7oo	o,1ooo	o,o3oo
25. 9.	4	o,o63o	o,o845	o,o215
29. 9.	5	o,o54o	o,o61o	o,oo7o
5.1o.	6	o,o295	o,o455	o,o16o
11.1o.	7	o,o435	o,o5925	o,o1575
13.1o.	Q	o,o69o	o,124o	o,o55o
17.1o.	8	o,o79o	o,1o75	o,o285
24.1o.	9	o,o72o	o,o99o	o,o27o
2.11.	1o	o,o93o	o,1o5o	o,o12o
3.11.	R	o,1ooo	o,137o	o,o37o

1/k fache Glyceringehalt des Homogenates zum Zeitpunkt		Lipaseaktivität ausgedrückt durch die 1/k fache Mange an freigesetztem Glycerin in 3o'
0'	30'	

Tabelle 12: Ränge der Lipaseaktivitäten (Werte aus Tab. 11)

KG	11	12	14	13							N1=4 T_1=5o
EG	4	8	1	7	2	6	5	1o	9	3	N_2=1o T_2=55

Tabelle 13: Lipaseaktivitätsänderung in Abhängigkeit vom Merkmal gespritzt/ungespritzt

Lipaseaktivität	f_p	f_q	x'_p	$f_p \cdot x'_p$	x'_q	$f_q x'_q$	f_{p+q}	x'_{p+q}	$f_{p+q} \cdot x'_{p+q}$	$f_{p+q} \cdot (x'_{p-q})^2$
0,0000-0,0049	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0,0050-0,0099	2	-	-2	-4	-	-	2	-2	-4	8
0,0100-0,0149	1	-	-1	-1	-	-	1	-1	-1	1
0,0150-0,0199	3	-	0	0	-	-	3	0	0	0
0,0200-0,0249	2	-	1	2	-	-	2	1	2	2
0,0250-0,0299	2	1	2	4	-1	-1	3	2	6	12
0,0300-0,0349	-	1	-	-	0	0	1	3	3	9
0,0350-0,0399	-	1	-	-	1	1	1	4	4	16
0,0400-0,0449	-	-	-	-	2	-	-	5	-	-
0,0450-0,0499	-	-	-	-	3	-	-	6	-	-
0,0500 u.mehr	-	1	-	-	4	4	1	7	7	49
i = 0,005	10	4		1		4			17	97

Tabelle 14: Phi-Koeffizient von Yule

Mittelwert der Lipaseaktivität

	+	-	
-	4 (a)	o (b)	4
+	3 (c)	7 (d)	1o
	7	7	14

(+) bedeutet: Merkmal vorhanden bzw. über dem Mittelwert

(-) bedeutet: Merkmal nicht vorhanden bzw. unter dem Mittelwert

Tabelle 15

	1.9.-19.9.	22.9.-5.1o.	11.1o.-17.1o.	24.1o.-3.11.
Kontr.-gr.	o,o29o	o,o3oo	o,o55o	o,o37o
Exper.-gr.	o,o148	o,o148	o,o172	o,o195

N = Anzahl der Gruppen = 2

k = Zeitspannen = 4

Tabelle 16: Ränge der Verläufe der Lipaseaktivitäten

	1.9.-19.9.	22.9.-5.1o.	11.1o.-17.1o.	24.1o.-3.11.
Kontr.-gr.	1	2	4	3
Exper.-gr.	1,5	1,5	3	4
	6,25	12,25	49	45

Tabelle 17: Rangkorrelation zwischen Lipaseaktivitätsverlauf und Gewicht für alle auf Lipaseaktivität hin untersuchten Versuchstiere

V_t	x	y	Rx	Ry	$d_{(Rx-Ry)}$	d^2
0	23	o,o29o	5	11	-6	36
1	22	o,o15o	4	4	0	0
2	24	o,o245	6	8	-2	4
3	3o	o,oo5o	8	1	7	49
P	21	o,o3oo	2,5	12	-9,5	9o,25
4	28	o,o215	7	7	0	0
5	31	o,oo7o	9,5	2	7,5	56,25
6	34	o,o16o	12,5	6	6,5	42,25
7	31	o,o158	9,5	5	4,5	2o,25
8	32	o,o258	11	1o	1	1
Q	2o	o,o55o	1	14	-13	169
9	36	o,o27o	14	9	5	25
1o	34	o,o12o	12,5	3	9,5	9o,25
R	21	o,o37o	2,5	13	-1o,5	11o,25
14						693,5o

G. Literaturverzeichnis

(1) FELLINGER,K. und SCHMID,J. — Klinik u. Ther. des chron. Gelenkrheumatismus. Verlag für Med. Wissenschaften, Wilh. Maudrich/Wien 1954

(2) DETER, R.L. und LIEBELT, R.A. — Goldthioglucose as an experimental tool. Texas Rept. Biol. Med. 22, II, 229. (1964)

(3) FORESTIER, J. — Rheumatoid arthritis and its treatment by gold salts. J. Lab. Clin.Med. 2o,827, (1935)

(4) WAGNER, J.W. und DE GROOT, J. — Effect of goldthioglucose injections on survival, organ damage and obesity in the rat. Proc. Soc. Exp. Biol.Med. 112, 33, (1963)

(5) TALBERT, G.B. und HAMILTON, J.B. — Failure to produce obesity in the rat following goldthioglucose injection. Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 86, 376,(1954)

(6) LIEBELT, R.A. SEKIBA, K. LIEBELT, A.G. und PERRY, J.H. — Genetic susceptability to goldthioglucoseinduced obesity mice. Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 1o4, 689,(196o)

(7) FRIEDMAN, G. und TEPPERMAN, J. — The distribution of gold following the injection of obesity-inducing doses of aurothioglucose in mice. J.Pharmacol. Exp. Ther. 12o, 84,(1954)

(8) SWARTZ, H.A. CHRISTIAN, J.E. ANDREWS, F.N. — Distribution of sukfor-35 and gold-198 labeled goldthioglucose in mice. Amer.J. Physiol. 199, 67, (196o)

(9) MAYER, J. IMAI, S.H. und SCOTT, H.W. — Hepatic lipid in goldthioglucose-obese mice. Yale J.Biol. Med. 33, 3o8, (1961)

(1o) BRECHER, G. und WAXLER, S. — Obesity in albino mice due tosingle injections of goldthioglucose. Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 7o, 498, (1949)

(11) WAXLER, S.H. und ENGER, M. — Organ weights and obesity in mice. J. Nutr. 54, 2o9, (1954)

(12) MARSHALL, N.B. ANDRUS, S.B. und MAYER, J. — Organ weights in three forms of experimental obesity in the mouse. Amer. J. Physiol. 189, 343, (1957)

(13) DEBONS, A.F.
SILVER, L.
CRONKITE, E.P.
JOHNSON, H.
BRECHER, G.
FENZER, D.
SCHWARTZ, I.L.
Localisation of gold in mouse brain in relation to goldthioglucose obesity.
Amer. J.Physiol. 202, 743, (1962)

(14) MARSHALL, N.
MAYER, J. und
BARNETT, R.
Hypothalamic lesions in goldthioglucose injected mice.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 90, 240, (1955)

(15) LIEBELT, R.A. und
PERRY, J.H.
Hypothalamic lesions associated with goldthioglucose-induced obesity.
Proc.Soc. Exp. Biol. Med.95, 774, (1957)

(16) PERRY, J.H. und
LIEBELT, R.A.
Extrahypothalamic lesions associated with goldthioglucose-induced obesity.
Proc.Soc. Exp. Biol. Med. 106, 55, (1961)

(17) MAYER, J. und
MARSHALL, N.B.
Mode d'action de l'aurothioglucose et regulation glucostatique de la nutrition.
C.R. Acad. Sci. 242, 169, (1956)

(18) MAYER, J. und
MARSHALL, N.B.
Spicificity of goldthioglucose for ventromedial hypothalamic lesions and
Nature, 178, 1399, (1956)

(19) LARSSON, S.
Some characteristics of goldthioglucose obesity in the mouse.
Acta Physiol. Scand. 38, 298, (1957)

(20) MARSHALL, N.B. und
MAYER, J.
Energy balance in goldthioglucose obesity.
Amer. J.Physiol. 178, 271, (1964)

(21) DRACHMAN, R. und
TEPPERMAN, J.
Aurothioglucose obesity in the mouse.
Yale. J.Biol.Med. 26, 394, (1953)

(22) MONTREUIL-LANGLOIS,M.
Obésité produite par l'aurothioglucose chez la Souris XVII femelle.
C.R. Soc. Biol. 150, , 490, (1956)

(23) REDDING, T.W.
BOWERS, C.Y.
SHALLY, A.V.
Effects of Hypophysectomy on Hypothalamic obesity in CBA-mice.
Proc.Soc. Exp. Biol.Med. 121, 726, (1966)

(24) CHRISTOPHE, J.
JEANREAUD, B.
MAYER, J. und
RENOLD, A.E.
Metabolism in vitro of adipose tissue in obese-hyperglycämic and goldthioglucose-treated mice.
J.Biol.Chem. 236, 642, 648, (1961)

(25) HOLLIFIELD, G.
PARSON, W. und
AYERS, C.R.
In vitro synthesis fo lipids from C-14 acetate by adipose tissue from 4 types of obese mice.
Amer. J.Physiol. 181, 187, (1955)

(26) BATES, M.W.
ZOMZELY, C. und
MAYER, J.
Fat metabolism in three form of experimental obesity.
Amer.J.Physiol. 181, 187, (1955)

(27) BATES, M.W.
NAUSS, S.F.
HAGMAN, N.C. und
MAYER, J.
Fat metabolism in three forms of experimental obesity.
Amer.J.Physiol. 18o, 3o1 u. 3o9,(1955)

(28) MAYER, J.
Metabolism of adipose tissue in experimental obesity.
Hanbook of Physiol. Section V, (1962)

(29) LÖFFLER, G.
WEINGES, K.F. und
KETTL, H.
Mechanismen lipolytischer Vorgänge im Fettgewebe.
Klinische Wochenschrift, 44, 1o85, (1966)

(3o) WIELAND, O.
Glycerin in Bergmayer, H.U.: Methoden der enzymatischen Analyse 211, (1962)
Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße

(31) LIENERT, G.A.
Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik: 1962
Verlag Anton Hain, Meisenheim/Glan

(32) WALKER, H.M. und
LEV, H.
Statistical Inference, New York, Holt 1953

(33) HAYS, W.L.
Statistics for Psychologists, 1963: Holt, Rinehart and Winston, New York, Chicago, San Francisco, Toronto, London

(34) LÖFFLER, G.
WEINGES, K.F.
Die endokrine Beeinflussung des Stoffwechsels im Fettgewebe.
Deutsche Medizinische Wochenschrift
91, 773, (1966)

Danksagung

Für die freundliche Überlassung des Themas dieser Arbeit, für seine ständige Hilfsbereitschaft bei allen auftretenden Problemen, sowie besonders für seine kritischen Ratschläge und Anregungen möchte ich Herrn Professor Dr. med., Dr. phil. R. A m m o n sehr herzlich danken.

Ebenfalls zu großem Dank verpflichtet bin ich Frl. cand. phil. G. Niesen, die mir bei der statistischen Auswertung der Arbeit eine große Hilfe war.

Lebenslauf

Ich, Klaus Werner Kutz, wurde am 1.9.1944 als Sohn des Arztes Dr. med. Alfons Kutz und seiner Ehefrau Hilde geborene Becker in Blieskastel geboren und römisch-katholisch getauft.

Vom Herbst 1950 bis Herbst 1954 besuchte ich die Rotenbergschule und danach die Staatliche Oberrealschule zu Saarbrücken, an der ich im Frühjahr 1963 die Reifeprüfung ablegte.

Zum Sommersemester 1963 schrieb ich mich an der Universität des Saarlandes ein, an der ich im Frühjahr 1964 das Vorphysikum und im Herbst 1965 das Physikum bestand. Nach einem zweisemestrigen Studium an der Rheinischen - Friedrich - Wilhelm - Universität in Bonn kehrte ich zum Wintersemester 1966/1967 wieder an die Universität des Saarlandes zurück, an der ich im Wintersemester 1968/1969 das medizinische Staatsexamen abgelegt habe.

Geschäfts-, Werbe- und Privat-Drucksachen

ROTAPRINT-OFFSET-DRUCKEREI

6602 DUDWEILER

Scheidter Straße 26 Telefon Amt Sulzbach 7 32 84

Spezialgebiet: Druck von Dissertationen